

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La antibioterapia en el periodo neonatal y trastornos gastrointestinales funcionales: son necesarios más estudios

Ortega Páez E¹, Martín Masot R²

¹UGC Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

²UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en español: alergia alimentaria; antibioterapia; trastornos gastrointestinales funcionales.

Palabras clave en inglés: food allergy; antibiotic therapy; functional gastrointestinal disorders.

Fecha de recepción: 14 de septiembre de 2022 • **Fecha de aceptación:** 19 de septiembre de 2022

Fecha de publicación del artículo: 26 de octubre de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:37.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Martín Masot R. La antibioterapia en el periodo neonatal y trastornos gastrointestinales funcionales: son necesarios más estudios. Evid Pediatr. 2022;18:37.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:37>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

La antibioterapia en el periodo neonatal y trastornos gastrointestinales funcionales: son necesarios más estudios

Ortega Páez E¹, Martín Masot R²

¹UGC Góngora. Distrito Granada-Metropolitano. Granada. España.

²UGC Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga. España.

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Artículo original: Kamphorst K, Vlieger AM, Oosterloo BC, Garssen J, van Elburg RM. Neonatal Antibiotics and Food Allergy Are Associated With FGIDs at 4-6 Years of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;74:770-5.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: en recién nacidos a término el uso de antibioterapia durante la primera semana de vida se relaciona con la aparición de dolor abdominal funcional a la edad de 4-6 años, y la presencia de alergia alimentaria se relaciona con la presencia del síndrome del intestino irritable y migraña abdominal a dicha edad.

Comentario de los revisores: el uso de antibioterapia en recién nacidos a término en los primeros días de vida podría aumentar el riesgo de padecer trastornos gastrointestinales en la infancia. Esta asociación es débil y de escasa magnitud. Serían necesarios más estudios para su confirmación.

Palabras clave: alergia alimentaria; antibioterapia; trastornos gastrointestinales funcionales.

The antibiotic therapy in the neonatal period and functional gastrointestinal disorders: more studies are needed

Abstract

Authors' conclusions: in full-term newborns, antibiotics during the first week of life are related to the appearance of functional abdominal pain at the age of 4-6 years, and the presence of food allergy is related to the presence of irritable bowel syndrome and abdominal migraine at 4-6 years.

Reviewers' commentary: the use of antibiotic therapy in full-term newborns in the first days of life could increase the risk of suffering from gastrointestinal disorders in childhood. This association is weak and of little magnitude. Further studies would be necessary for confirmation.

Key words: food allergy; antibiotic therapy; functional gastrointestinal disorders.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si en recién nacidos a término el uso de antibioterapia durante la primera semana de vida se relaciona con la aparición de trastornos gastrointestinales funcionales (TGIF) a la edad de 4-6 años.

Diseño: estudio de cohortes prospectivo.

Emplazamiento: cuatro hospitales universitarios en los Países Bajos.

Población de estudio: la cohorte INCA (*intestinal microbiota composition after antibiotic treatment in early life*) la conformaron 436 recién nacidos a término (RNT) entre 2012 y 2015. Hubo 18 pérdidas.

Evaluación del factor de riesgo: la cohorte fue dividida en función de la presencia del factor de riesgo antibioterapia en la primera semana de vida. Se incluyeron 147 RNT que recibieron antibioterapia (grupo antibioterapia: GA) durante la primera semana de vida (gentamicina en combinación con amoxicilina, penicilina o amoxicilina-ácido clavulánico) por

sospecha de sepsis neonatal precoz, y 271 RNT que no recibieron antibioterapia (grupo sin antibioterapia: GSA). Prospectivamente, se evaluó la presencia de otros factores de riesgo: cólico del lactante, sibilantes, asma, eccema, diagnóstico de alergia y uso de antibioterapia hasta el segundo año de vida.

Medición del resultado: la variable principal fue la aparición de TGIF a la edad de 4-6 años. Para ello, se invitó a los padres a rellenar un cuestionario *online* sobre la presencia de síntomas en sus hijos, y se diagnosticó de TGIF según los criterios de ROMA III. Para evaluar el resto de los factores de riesgo, los padres rellenaron cuestionarios de forma prospectiva y se revisaron bases de datos médicas e historial de prescripción antibiótica. Se emplearon técnicas multivariantes (regresión logística múltiple) para el control de las variables que pudieran influir en los resultados.

Resultados principales: respondieron 340 de los 418 participantes (81%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de respuesta de ambos grupos: 114 (78%) en el GA y 226 (83%) en el GSA. Las características basales de ambos grupos difirieron de forma estadísticamente significativa en el tipo de parto, edad en el momento del seguimiento y tiempo de antibioterapia durante el primer año de vida. No hubo diferencias en la aparición de TGIF entre ambos grupos: 28% GA vs. 21% GSA; ($p = 0,161$) con una *odds ratio* ajustada (ORa) por edad, tipo de parto y antibioterapia de 1,42, intervalo de confianza del 95% (IC 95) de 0,83 a 2,43. En función del tipo de TGIF, solo hubo diferencias en la aparición de dolor abdominal funcional: 4% GA vs. 0,4% GSA; $p = 0,045$. Teniendo en cuenta la presencia de otros factores de riesgo, hubo diferencias en la historia referida por los padres de alergia alimentaria (36% GA vs. 22% GSA; $p = 0,047$), que no se mantuvo tras el ajuste (ORa: 1,95; IC 95: 0,98 a 3,89), con una mayor aparición del síndrome del intestino irritable (26% GA vs. 9% GSA; $p = 0,002$, ORa 2,82; IC 95: 1,2 a 6,4) y migraña abdominal (7% GA vs. 1% GSA; $p = 0,043$). Atendiendo únicamente a los diagnósticos médicos de alergia alimentaria, solo se mantuvo la significación para la presencia de migraña abdominal (17% GA vs. 1% GSA; $p = 0,004$).

Conclusión: en recién nacidos a término el uso de antibioterapia durante la primera semana de vida se relaciona con la aparición de dolor abdominal funcional a la edad de 4-6 años. Además, la presencia de alergia alimentaria se relaciona con la aparición del síndrome del intestino irritable y migraña abdominal.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: no consta.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: es sabido que las alteraciones en la microbiota intestinal (disbiosis) pueden estar relacionadas con la apari-

ción de trastornos gastrointestinales funcionales¹ y que la toma de antibióticos es una de las principales causas de esta disbiosis². El desarrollo de la microbiota en el ser humano se produce en los dos primeros años y es crítico en los primeros meses. Es posible que cualquier alteración durante este tiempo tenga consecuencias a largo plazo, como la aparición de TGIF. Este estudio analiza la posible repercusión de la toma de antibióticos en el periodo neonatal y la aparición de TGIF.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio de cohortes donde existe una definición clara de la población (RNT de la cohorte INCA), de la exposición (antibioterapia en la primera semana de vida) y del efecto (presencia de TGIF a los 4-6 años de vida). Ambos grupos, el expuesto y no expuesto, son representativos de la población general. La medición del resultado no fue independiente de la exposición, los padres que rellenaron el cuestionario eran conocedores del factor de riesgo e interpretaban los resultados, incurriendo en un posible sesgo de clasificación diferencial. Aunque existe una clara relación temporal entre la exposición y el efecto, esta es muy larga y es posible que variables desconocidas en este lapso de tiempo puedan influir en los resultados. Las pérdidas fueron significativas (19%), pero sin diferencias en ambos grupos, pudiendo existir un sesgo de selección con una disminución de la magnitud del efecto. El análisis es correcto con modelos multivariantes para controlar las posibles variables que pudieran influir en los resultados, pero llama la atención que algunos resultados no se presenten ajustados.

Importancia clínica: la antibioterapia durante la primera semana de vida solo se asocia con la presencia de dolor abdominal funcional ($p = 0,04$). Esto supone que por cada 28 niños tratados con antibióticos en la primera semana de vida se produce un caso de dolor abdominal funcional (número necesario para dañar [NND] = 28; IC 95: 14 a 1110)*. Estos datos son de escasa magnitud y precisión, por la probabilidad al borde de la significación estadística y el amplio intervalo de confianza. Considerando los antecedentes de alergia alimentaria, por cada 8 niños (número de impacto en los expuestos [NIE: 8]; IC 95: 3 a 61) y por cada 18 expuestos a la toma de antibióticos (NIE: 18; IC 95: 11 a 70)*, existiría uno con intestino irritable y uno con migraña, respectivamente, atribuibles a la toma de antibióticos. Estos datos son de magnitud moderada y escasa precisión, si además tenemos en cuenta que solo la asociación con intestino irritable son datos ajustados. Estos resultados mejoran si consideramos el diagnóstico médico de alergia alimentaria y la presencia de migraña (NIE: 7; IC 95: 5 a 11)*, datos no ajustados. En dos estudios de cohortes de calidad moderada y de magnitud escasa, se describió asociación entre la antibioterapia en los dos primeros años con el cólico del lactante (OR: 1,47; IC 95: 1,18 a 1,82)⁴ y el dolor abdominal recurrente en las niñas adolescentes (OR: 1,65; IC 95: 1,09 a 2,49)⁵.

* Datos elaborados por los revisores, a partir de los datos originales, con Calcupedev³.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados son aplicables a nuestro entorno. La administración de antibióticos durante la primera semana de vida podría ser un factor de riesgo para la aparición de trastornos gastrointestinales funcionales. Esta asociación es débil y de escasa magnitud, que sería mayor con antecedentes de alergia alimentaria y podría estar afectada por otras variables no consideradas en este estudio, dado el intervalo de tiempo entre la exposición y el efecto. Aunque con los resultados de este estudio no podemos extraer una conclusión firme, estos hallazgos podrían ser una excusa más para el uso juicioso de la antibioterapia en el periodo neonatal.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shin A, Preidis GA, Shulman R, Kashyap PC. The gut microbiome in adult and pediatric functional gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:256-74.
2. Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis*. 2016;34:260-8.
3. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea]. Disponible en <https://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/>
4. Hestbaek I, Sannes MM, Lous J. Large cohort study finds a statistically significant association between excessive crying in early infancy and subsequent ear symptoms. *Acta Paediatr* 2014;103:e206-11.
5. Uusjarvi A, Bergstrom A, Simren M, Ludvigsson JF, Kull I, Wickman M, *et al.* Use of antibiotics in infancy and childhood and risk of recurrent abdominal pain-a Swedish birth cohort study. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:841-50.